

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 02083326 A

(43) Date of publication of application: 23.03.1990

(51) Int. Cl. A61K 31/70
// C07H 17/08

(21) Application number: 63227353
(22) Date of filing: 10.09.1988
(30) Priority: 10.09.1987 WO 87US 8702317

(71) Applicant: PFIZER INC
(72) Inventor: REMINGTON JACK S

(54) COMPOSITION FOR TREATMENT OF
PROTOZOAL DISEASE

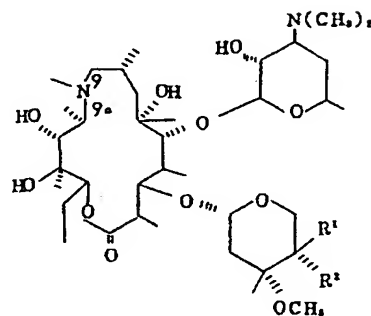
pregnant and AIDS patient.

COPYRIGHT: (C)1990,JPO

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a composition for treating and preventing mammalian protozoal disease, especially effective for treatment of toxoplasmosis by including azithromycin derivative as an active ingredient.

CONSTITUTION: This composition for treating and preventing mammalian protozoal disease includes an antiprotozoal effective amount of an azithromycin of the formula (one of R^1 and R^2 is H and the other is OH or NH_2), 4"-epi- azithromycine, 4"-amino-4"-deoxy-azithromycine, 4"-epi-4"-amino-4"-deoxy- azithromycine or a pharmaceutically acceptable salt thereof with one or more kinds of pharmaceutically acceptable carriers and is effective to a treatment of toxoplasmosis (an infectious disease caused by a strain of *Toxoplasma gondii*) providing a problem to a patient having immune lesion such as female in



⑩ 特許出願公案

⑤Int. Cl. *

A	B1	K	31/70
C	B7	H	17/08

康別肥身

AE B

厅内整股番号

7417-AC

公開 平成2年(1990)3月23日

審査請求 未請求 請求項の数 10 (合5頁)

全薬明の名称	風虫感染症治療または予防用組成物
--------	------------------

④ 國 昭 63-227353

出 國 昭63(1988)9月10日

優先權主張 ④1987年9月10日⑤世界知的所有權國際(WO)⑥PCT/US87/02317

◎発 明 者 ジャック・サミュエル・リーミントン アメリカ合衆国カリフォルニア州メンロ・パーク、ヴァ
ル・バリアソ・アベニュー 1995

⑦出 願 人 ファイザー・インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国ニューヨーク州ニューヨーク市イースト・
 フォーティセカンド・ストリート 235

④代理人 弁理士 淺津 義三 外4名

明 皇 帝

1. (英明 の 名 跡)

照此感念保治無主尤甚于時局艱危也

2. (特許請求の範囲)

1. 70804142.

4'-エピ-アジスロマイシン、

6th-ア(ノ)・4th-デキシ・アジスロマイ

422

もしくは

4'-エビ-4'-アミノ-4'-デオキシ-ア
ジスロマイシン。

またこれらの高解率的に受容できる塩の数は、
有効量を薬学的に受容できる1種または2種以
上のマテリアルと共に含む。哺乳動物の皮膚病疾
瘡の治療または予防用組成物。

2. アジスロマイシンまたはその塩類学的に受容できる塩を含む請求項1記載の組成物。

3 アジスロマイシン・二水和物を含む固形剤
1錠の組成物。

4. 4'-エピ-アジスロマイシンまたはその塩

科学的に受容できる値を含む湖水項！記載の塩素酸。

5. 4'-アミノ-4'-デオキシアジスコマイシン
メタは、その薬学的に受容できる塩を含む固相
項1不純物の混合物。

△ トキソプラズマ ゴンジイ (Toxoplasma gondii) の菌株による鼠脳感染の病態を大抵予防のための研究項目！肥肥の組織物。

2 アジスロマイシンまたはその薬学的に受容できる塩を含む固形剤も記載の組成物。

8 アジスロマイシン・二水和物を80%含水
7 錠剤の組成物。

2. 4'-エピ-アジスロマイシンを含む請求項4記載の結晶物。

① ② 4°-アミノ・4°-デオキシ・アリスロマ
イレンを含む糖本環の配列の同定物。

3. (發明の要旨を説明)

本発明は、下記で定義するよう式(II)の化合物
すなわちアジシロマイレン、その4'-エピマー、及
び対応する4'-デオキシ-4'-アノ同族体の環

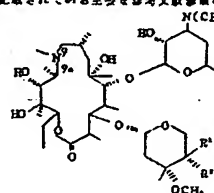
乳動物に於ける全身性感染症の発症、特に妊娠中の女性及び免疫不全性であるエイズ等のような患者に於いて悪化を来すトキソプラズマ症、トキソプラズマ症 (Toxoplasma gondii) の感染による感染症の発症への使用に因する。アジスロマイシンは9-オキサ-9-メチル-9-デオキシ-9-オキサエリスロマイシンA、すなわちエリスロマイシンAから誘導される広範囲スペクトルの抗菌性化合物のU、S、A、N(集合名称)である。アジスロマイシンはブライト(Bright)の米国特許第4,747,688号及びコブレム(Kobrel)等の米国特許第4,512,559号によって独立に開示されている。これらの特許では「N-メチル-11-アザ-10-デオキシ-10-ジヒドロエリスロマイシンA」なる名称が用いられている。このより大きい系統的名称は「有機化学」IUPAC命名法(IUPAC Nomenclature of Organic Chemistry) 1979年版、ペーガモンプレス(Pergamon Press)、1979、68-70、

とによって、またはその変換中の部分のうちに含まれることによって系統的に記述する。妊娠中または妊娠前一次感染した母体から経胎盤的に感染した新生児の先天性トキソプラズマ症は自然死産、流産または死産、欠陥出生、または臨床的疾患を有する小児の出生を招来することがある。この疾患は免疫系の弱化したヒト、特に生命の危険のある感染性であるトキソプラズマ感染が一般に見い出されるAIDS(後天的免疫不全症候群)に罹患した患者では、脳障害及び死亡をも招来することがある。ここでは、特に感染の基原群では多くの副作用を有する比較的高価な治療であるピリメタミンとスルホンアミドによる現在の治療法に代る治療法は存在しなかった。AIDS患者の約20%はトキソプラズマ感染に対して自発的であり、これらの自発性感染の約50%はトキソプラズマ感染に起因すると見られ、このことはこの患者群に於ける重大な問題である。最近のある研究系列では、患者の約50%が死亡し、死に至るまでのメソファン期間は4か月であった。さら

に59,500-505頁の環状糖・糖変換法に添づくものである。エリスロマイシンAから誘導された広範囲スペクトルの抗菌性である4'-エビ-アジスロマイシン(4'-エビ-9-オキサ-9-メチル-9-デオキシ-9-オキサエリスロマイシンA)、4'-アミノ-4'-デオキシ-アジスロマイシン(4'-アミノ-9-オキサ-9-メチル-9-デオキシ-9-オキサエリスロマイシンA)及び4'-エビ-4'-アミノ-4'-デオキシアジスロマイシンA(4'-エビ-4'-アミノ-9-オキサ-9-メチル-9-デオキシ-9-オキサエリスロマイシンA)はそれぞれ、ブライトの米国特許第4,524,889号、ハラスク(Hauske)とナゲル(Nagel)の米国特許第4,512,982号及びハラスクとナゲルの上記引用文の对象である。哺乳動物に於ける感染症、特にヒトに於けるトキソプラズマ症に対して効果的である薬物は常に切望されている。この疾患の感染は妊娠の開始を含む生体内もしくは不活化菌体内を採取するこ

と、再感染も感染に起因して、初期治療と患者を生存させるための抑制療法との両方に役果たすことのできる新しい薬物が必要とされている。

マクロライド系抗菌薬、ロキシメロマイシン(エリスロマイシンAの9-(9-(2-ノリカンエトキシメチル))オキシメロマイシンに於けるトキソプラズマ症に対して有効であることが、最近報告されている(カフリン(Hofflin)とレミントン(Remington)の「抗菌薬と化学療法(Antimicrobial Agents and Chemotherapy)」31巻、546-548頁(1987)；及びこれに記載されている主要な参考文献等(このこと)。



特圖平2-83326 (3)

- | | | |
|-----------|-----------------------|------------------------------|
| ({ a }) | $R^1 = OH, R^2 = H$ | アジスロマイシン |
| ({ b }) | $R^1 = H, R^2 = OH$ | 4'-エピ-アジスロマイシン |
| ({ c }) | $R^1 = NH_2, R^2 = H$ | 4'-アミノ-4"-ジキリ-アジスロマイシン |
| ({ d }) | $R^1 = H, R^2 = NH_2$ | 4'-エピ-4"-アミノ-4"-ジキリ-アジスロマイシン |

乳と云ふ。ウーガが氷蜜であり、動物がセドロキ
ニまたはアイニである式川の化合物（ここでは便宜
的にアブソロイション機構と呼ぶ。上記参照）が
原血（Protosoma）、附トキアプラマ
（Toxoplasma）種に対して害病に有効な抗体を
有し、ヒトを患れた哺乳動物の近縁組織形成の
の由来または汚染腸病例の最近組織に害及する
ことが、今般有明した。これらの化合物はトキ
アプラマ *ゴンジイ* の毒性にも事変であるト
キアプラマ種の病原に特有に有効である。トキ
アプラマ度は上巻のよう狂騒している女性及び
原血の如き患者に於いて毒害に因る。

本発明は容易に実施される。式(II)の化合物は上記の米国特許第4,474,768号、第4,512,982号及び第4,524,899号(ここに参考文献として関係する)の方法によって製造される。このために特に重要な原料のアジスロマイシン(1a)は下記の実験例に述べる方法によって製造される。

哺乳動物の胎成期産産の胎成または子宮にかけ
る式(II)の化合物の有用性は、マウスとモザンブ
グ・ゴング¹の胎成期産産にかけるとその顕
著な胎性によって実証される。例えば、アブス
マイシン(1a)が本モザンブグ・ゴング¹に對し
て強いin vivo 胎性を有することが判明した。
2. ゴング¹の有毒な巨胎後胎のチロキチ
10¹を胎原性胎成させ、2.4時間後アブス
マイシン200mg/kg/日を胃経投与法(ポス
テラダラコル200mg/kgに可換性)によつて
10日間経口投与したマウスに於ては、胎
1.8と2.4の生存率を生じた。さらに実験は、
胎成後5日間経口200mg/kg/日を胎成後

10⁴CFU/g ノロウイルス感染マウスの100%生
残を与えることを明らかにした。さらに、この感
染価は10⁴CFU/シャープイノキ菌発酵2週間飼
飼のように遅く反した場合には、感染マウスの
100%を侵襲した。付加の結果として、エ・コ
シジの5.5倍の10⁴ノロウイルスで飼育
飼育で、2.00g/4g/10日間の感染したマ
ウスの70%を生残させるが、両菌株対照では10
%を生残させるにすぎないことを明らかにした。こ
れら2菌株は、アジロコウインがエ・コシジ、コシジ
感染力として非常に有効であることを示唆してい
る。これら2菌株とトコソフアブシンゲルのも
うこれら2菌株に感染した。上記ノロウイルスの文
献とそれに対応されている参考文献を参照のこと）
哺乳動物における金糸蛇虫感染疫症。得トコソフ
ブラダ コシジの感染による。ヒトにおける
トコソフアブシンゲルの感染による予知は、感染
の伝播でもっとも重要な点である。ヒト感染を伝播
する能力は宿主に依存する。動物を宿主感染して
感染の伝播する宿主は、動物、感染力、

病に好ましい。しかし、トキソプラズマ症の重症
な症例に急性投与する場合には特に、赤血球数
が正常より、投与時とは治療中の数値で決定す
る傾向である。好ましい用量範囲は、投与経路に
関係なく、1日1回量としてまたは分割1日量と
して5〜100mg/体重kg/日である。投与法
は決して、特に生命の危険のある重症例では、
主治医の調査でこれより高用量が処方される。

哺乳動物における全身性染色体変異。弗氏ヒトにおける「キャブラズ」症の胎死または胎動に際する場合は、染色体の欠損である症を占めた。此種の化合物を癌発症とすることができ、誘発性化合物と癌生物学の受容である「キャブラズ」は癌誘発剤を含む両癌の近縁物として扱われるのが好ましい。このように癌生物学の癌発症、口内癌と本症は癌生物学受容のいずれであっても、例えはこれに参考文献として提供する上記本四神邦第47、47、48号、第45、129、82号及び第45、248、89号に開示されている製法に従って調製される。

本発明を次の例によって説明するが、本発明はこれらの例の限制に囚われない。

9 1

非活性性アジスロマイシン・二水和物

友誼人

製造時の反応係数(水物価 100%) : 含水率 31%。アクリロヒドロフタン (220 ml) 及び クイソラ (5%) を 300 ml ニーロンマイヤ フラスコ中で一段に、30 分間攪拌した。アクリロヒドロフタン 20 ml を用いて反応した。一 段にした反応と攪拌を 5 分間フラスコに移し入 れた。この操作を数回に繰り返した。50°C (20 ml) を加えた。5 分間攪拌に続けて (1800 ml) を 5 分間かけて加えた。次に攪拌し続けた。18 時間 の塩酸化期間後に攪拌を停止してフラスコ内 1 × 10 ml を用いて反応によって生成した。カルボニ ール (Karl Fisher) に よる 4.6 ± 0.2 g 圧力 10 ml による乾燥と高真空乾燥した。収率 82.5 %

方法 B

製造例) の臭阻性一次非物 (1976 年) とアト

ラドメファン(430℃)を反応炉に投入し、混合物を乳白色に変色したまでで終了した。反応後(10分)とクイソラ土(10分)を加え、混合物を5分間攪拌し、ヘチャン800℃まで加熱し、攪拌のためヘチャン2500rpmを用いてクイソラ土バッド上で攪拌し通した。一度に2分ずつ攪拌をヘチャン10分まで2500rpmにまで増やし、34℃に加熱した。攪拌をしがら、0.247mmを加えた。混合物を室温まで冷却し、5時間攪拌終了させ、反応混合物を回収し、方法Aと同様に乾燥した。収量は17.8g。

二水和物は126℃で急激に溶解する(加熱速度:10℃/分);示差重量損失分析(加熱速度:20℃/分)は127℃での吸熱を示し、重量分析(加熱速度:30℃/分)は100℃での1.8%重量損失と150℃での4.5%重量損失を示した。

ν (KBr) 3953, 3553, 3488,
2968, 2930, 2888, 2872, 2827,
2780, 2089, 1722, 1664, 1468.

すまは10日ほどかけて迅速に水を恢復して、
二水化物としての理論含水比(4.6%)に達した。
3日すまは75%の相対湿度では、含水量は少
なくとも4日間本質的に一定であった。10日6
相対湿度では、含水量はさらに約5.2まで上昇
した。このレベルに次の3日間本質的に一定であ
った。

相対湿度18%に維持した同じ二水素物のタン
プは約4%に水を失った。4日目の含水量は25
%であり、12日目の含水量は11%であった。

7 2

炭酸水素ナトリウムのアジスロマイシン

次の指紋部分を完全に隠蔽して:

アブスロマイシン二水和物	12685円
(三水物に比べて1200円)	
マテロース	23000円
リン酸ナトリウム五塩基塩二水和物	250円
安息香酸ナトリウム	90円
ヒドロキシプロピルセルロース	40円
ギンチンゲン	40円

1426, 1380, 1359, 1344, 1326,
1318, 1282, 1270, 1252, 1187,
1167, 1157, 1125, 1107, 1082,
1050, 1004, 993, 977, 955, 930,
902, 986, 879, 864, 833, 805,
794, 775, 756, 729, 694, 671,
661, 637, 598, 571, 526,
495, 459, 399, 374, 321 and 207
cm⁻¹.)⁶⁴
D = -41.4° (C = 1. CCl₄).

参考文献:

$C_{10}H_{17}N_2O_8 \cdot 2H_2O$ として計算値：
C, 58.14; H, 9.77; N, 3.57; OH_2 ,
3.95; H_2O , 4.59.

元素分析：
C. 58.62; H. 2.66; N. 3.56; OCH₃. ,
4.11; H₂O. 4.49.

中和等量 (1:1 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 中 0.5N HCl)

計算値 74.5 , 実験値 : 59.5.4

含水且41%（理論値求例）までやや過剰乾燥
させた二本和物サンプルは相対湿度33%・75

図1の公称重量増加 3.7gは好ましい色を得る
ための必要に応じて
図1のアルミ及び/ 440gは好ましい色を得る
ための必要に応じて

生成した混合物はアジスロマイシン有効成分
4275mg/ℓを含有する。コヘン色ねじ込キ
ャビン(40ml)にブレンド1047gを充て
んする。該溶液として図1投与する前に、蒸留水
(25ml)を加え、混合物を撹拌する。この混
合物を1ℓ(500)はアジスロマイシン100
mgを含有する。投与量を適量に調整することによ
って、これより多いまたは少ないアジスロマイシ
ン用量となる。

例 5

図1投与用アジスロマイシン・カプセル(250mg)

次の成分を正確に秤量し、一撹拌し、適量をブ
レンド・内で15分間撹拌する。

しくは250mg以上275mg以下含有するカプセ
ル用を製造した。
カプセルのサイズ、充てん重量及び混合物中の
アジスロマイシンの割合を適量に定めることによ
って、アジスロマイシン有効成分100mg、125
mg、375mgまたは500mgを含むカプセルが製
造される。

4'-エビ-アジスロマイシン、4'-アミノ-4'-
デオキシ-アジスロマイシン及び4'-エビ-4'-
アミノ-4'-デオキシ-アジスロマイシンカプ
セル剤を、アジスロマイシンの代りに該混合物の有効
成分(濃縮塩として効力を発現)を用いた片以
外は同様にして、製造する。

例 4

図1投与用アジスロマイシン錠剤(250mg)

次の成分を正確に秤量し、一撹拌し、適量をブ
レンド・内で30分間撹拌する：

特開平2-83326(5)

本特許アジスロマイシン 3560g[※]
※(加水物に基づく)32500g)
塩水ナトリウム 2015g[※]
コンスタート 6110g

混合物を前方にナイフを挿入して2Aブレ
ード(0095")付フィッパ(Fitter)J2と
して撹拌し、撹拌した混合物をさらに15分間撹
拌し、秤量した。得られた撹拌・乾燥した混合物
(59722g)をメタアリン酸マグネシウム：ラ
クトン：固形ナトリウムの9：1の割合で混合物
(9165g)と共に5分間撹拌し、3/4"平皿ベ
ンチを6個所に挿入したストークス(Stokes)
DD-2上でブレンドをさらに撹拌し、メタア
リン酸と上述のような付加的な混合物によって粒状
化した。生成した粒状ブレンド(5869g)に付
加的な9：1の割合で混合物(295g)を混合し、
混合物をザナシ(Zanasi)EM-65カプセル製
造機により充てん重量465±23mgで40カ
プセルに封入し、アジスロマイシン有効成分を好ま

アジスロマイシン二水合物 142450g[※]
※(加水物に基づく)134850g)
二塩基性リン酸カルシウム 222050g
A.C-DL-SOL 16200g
メタアリン酸マグネシウム 12427g

この混合物を前方にナイフを挿入した3600
rpmの3Aプレート(0125")付フィッ
パトリック(Fitzpatrick)D撹拌機で撹拌
し、さらに30分間撹拌した。得られた撹拌ブレ
ンド(59192g)にメタアリン酸マグネシウム
7858gをさらに加え、5分間撹拌し、攪拌した。
次に混合物を前方に挿入して撹拌し、上述のよう
に撹拌し、5分間撹拌した。付加的なメタアリン
酸マグネシウム(3945g)を生成した混合物
(59445g)に加え、混合物を5分間撹拌し、混合物
を強制フィードと52"×5/8"上部及び下部
均形ベンチとを備えたキリアン(Killian)撹
拌機で粒状化した。各撹拌は787mg±57mgを有
し、アジスロマイシン有効成分を250mg以上

27.5℃以下を有した。

例 5

貯蔵内または箱内内蔵用アジスロマイシン

無菌環境下で、殺菌済みの無菌の器具と併用して、注射用水10.949gを配合フラスコに投入した。無水クエン酸4.944gを加え、攪拌して溶解させた。別のフラスコ内で水酸化ナトリウム5.10gを水6.90gに溶解した。後者の一添(7.55g)を用いてメレンのpHを4.3~5.0に調整した。アジスロマイシン二水和物4.25g(無水塩当量4.25gに等しい)を加え、水酸化ナトリウム4.0gをさらに加えて、混合物のpHを6.60±0.1に調整した。水(60.745g)を加えて塩析層の最終重量を109.489gにした。望ましい場合には、この段階で溶液を1μmフィルターによって無菌処理した。充てん容器を用いて、50mlフラスコにバイアルにそれぞれ、この溶液15.0±0.45gを充てんし、灰色テフロンメッキでよく拭き拭きし、乾燥瓶に入れて密封乾燥瓶として

混合物を同様に乾燥し、 H_2O 4.00mlで溶解し、50mlのpH10.5に調整した。水層を分離し、残液をCHCl₃ 2×100mlで抽出した。有機層を一箇にし、真空下で350mlになるまでストリップさせ、エタノール450mlで2回希釈し、350mlになるまで再度ストリップさせ、最終に H_2O 1000mlで1時間かけて希釈し、 H_2O 250mlの添加後スラリーが形成し始めるときに、15分間停止させた。固形物を濾過によって回収し、50℃において24時間乾燥させた。収量8.5g、融点156℃。元素分析(加熱速度20℃/分)は14.2℃における暴動を示し、熱重量分析(加熱速度50℃/分)は100℃において2.6%重量損失、150℃における4.5%重量損失を示す。含水率5.92%；エタノール含量1.09%。

元素分析値：

C₁₂H₁₈N₂O₇ (エタノール含量と含水率に調整して計算)としての計算値：
C, 58.46%; H, 7.78%; N, 3.74%; アルコキシ,

特開平2-83326 (B)

アジスロマイシン有効成分5.1±0.5gをそれぞれ含むバイアルを得た。箱内または貯蔵内注射の用に、注射用水(10ml)を注射器によってストッパーを通して注入し、最終乾燥瓶を傾とうによって溶解した。バイアルの周囲に全内容物を注射器に吸い上げ、貯蔵内または箱内に注射する。

例 6

水溶性アジスロマイシン-水和物

コブレン等の米国特許第4,517,359号のメチル化方法及びブライの米国特許第4,474,768号の結晶化方法に改良の概略として、9-デカリン-9-オキシド-9-オキシド-9-オキシド-9-オキシド(以下に、11-アザ-10-デカリン-10-ジヒドロ-9-オキシドと称された。100g, 0.218mol)を溶解し、CHCl₃ 400mlで希釈した。4.9g, 1.04ml, 0.549mol)とカルムアルブミン(3.7g, 1.64ml, 0.549mol)と4~5分間かけて加え、混合物を20分間攪拌した。

4.67

内 容 値：

C, 58.40%; H, 7.29%; N, 3.50%; アルコキシ,

4.52

一水和物(含水率5.2%)のサンプルを相対湿度18%に14日間維持した。サンプルは最初の24時間水を失い、理論含水率(2.55%)を有する一水和物を生じた。これ以後この含水率は14日間恒定的に一定に保持され、14日目には2.26%の値が記録された。

相対湿度35%では、同じ一水和物のサンプルの含水率が迅速に5.6%まで上昇し、この場合この値は少なくとも5日間恒定的に一定に保持された。相対湿度75%と100%においても同様に、含水率は迅速に上昇したが、今度はそれぞれ6%と7.2%の高レベルに少なくとも5日間維持された。

代 理 人 弁 理 士 協 会 三
(外4名)